

61

Int. Cl.:

C 07 d, 57/02

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



62

Deutsche Kl.: 12 p, 10/10

10

11

Offenlegungsschrift 2255 172

21

Aktenzeichen: P 22 55 172.0

22

Anmeldetag: 10. November 1972

43

Offenlegungstag: 24. Mai 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 19. November 1971

33

Land: Großbritannien

31

Aktenzeichen: 53750-71

54

Bezeichnung: Imidazotriazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Allen & Hanburys Ltd., London

Vertreter gem. § 16 PatG. Jung, E., Dipl.-Chem. Dr. phil.;
Schirdewahn, J., Dipl.-Phys. Dr. rer. nat.;
Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Garside, Susan Constance; Hartley, David;
Lunts, Lawrence Henry Charles; Oxford, Alexander William; London

DT 2255172

2255172

u.Z.: H 144 C (MK/vdB/gs/gm)

Case SS-2408

ALLEN & HANBURYS LIMITED,

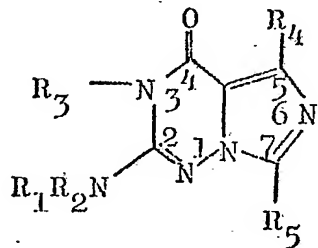
London, England

"Imidazotriazinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate"

Priorität: 19. November 1971, Großbritannien, Nr. 53 750/71

Einige Imidazo- $\left[5,1-f\right]$ -triazinone wirken als Spasmolytika und als Phosphodiesterase-Inhibitoren. Außerdem besitzen sie herztonische und diuretische Eigenschaften und sind deshalb besonders geeignet zur Behandlung von Krankheiten, die durch eine Konstriktion des Bronchialmuskels hervorgerufen werden, z.B. Asthma und Bronchitis. Man kann sie auch zur Behandlung von Lungenödemen und Stauungsinsuffizienz des Herzens einsetzen. Die Verbindungen sind auch zur Behandlung von Hautkrankheiten, z.B. der Psoriasis, geeignet.

Gegenstand der Erfindung sind somit Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I) sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze



(I)

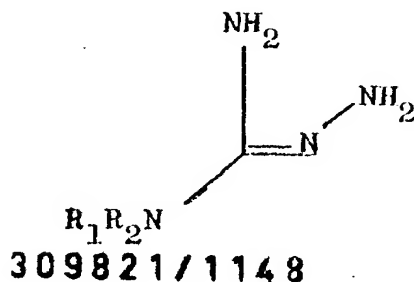
309821/1148

in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und je ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls mit einem oder mehreren Arylresten substituierten, geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R_1 außerdem einen Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und R_4 und R_5 je einen Cycloalkyl-, Arylalkyl- oder Arylrest bedeuten.

Die erfindungsgemäßen Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I) kommen in einigen tautomeren Formen vor.

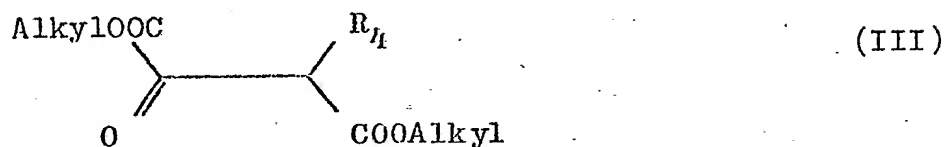
Erfindungsgemäße Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I), in der R_1 ein Wasserstoffatom oder ein Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R_2 ein Wasserstoffatom, R_3 und R_4 je ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R_5 ein Alkyl- oder Arylalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder ein Arylrest ist, werden bevorzugt. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R_1 , R_2 und R_3 je ein Wasserstoffatom darstellen, werden besonders bevorzugt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Aminoguanidin der allgemeinen Formel (II) oder dessen Salz,

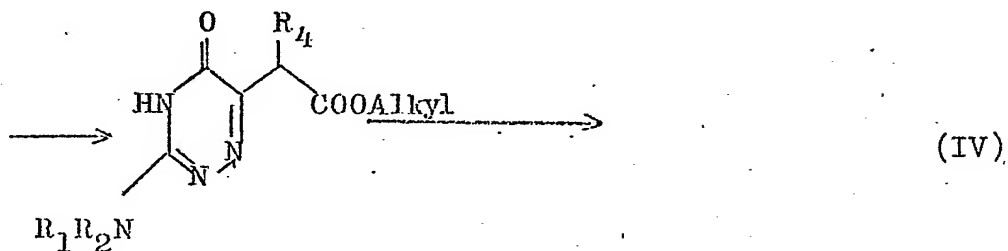


(II)

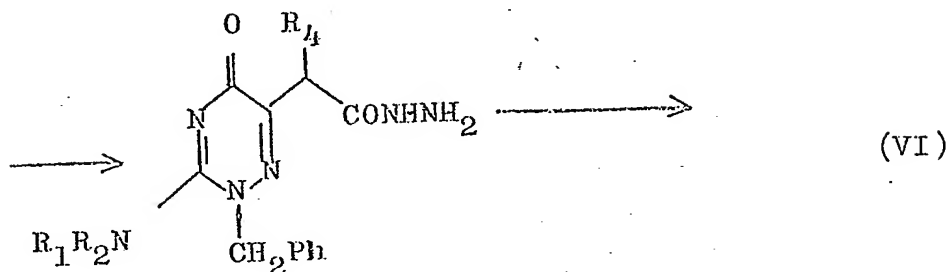
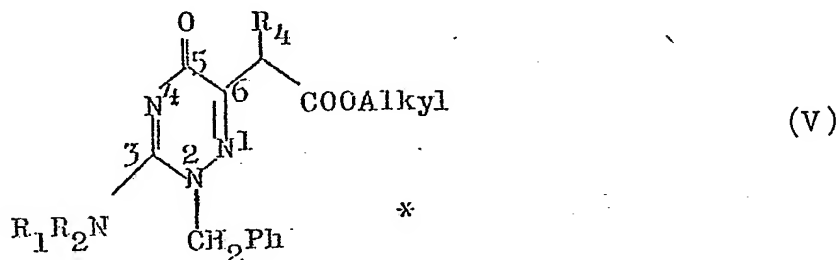
in der R_1 und R_2 wie in Formel (I) definiert sind, mit einem α -Ketoester der allgemeinen Formel (III)



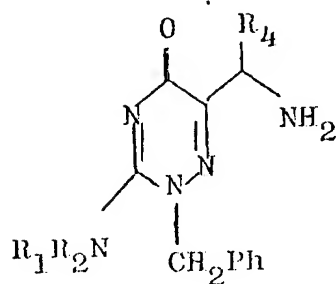
in der R_4 wie in Formel (I) definiert ist, zu einem as-Triazinon-ester der allgemeinen Formel (IV) umsetzt,



diesen über die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formeln (V) und (VI)



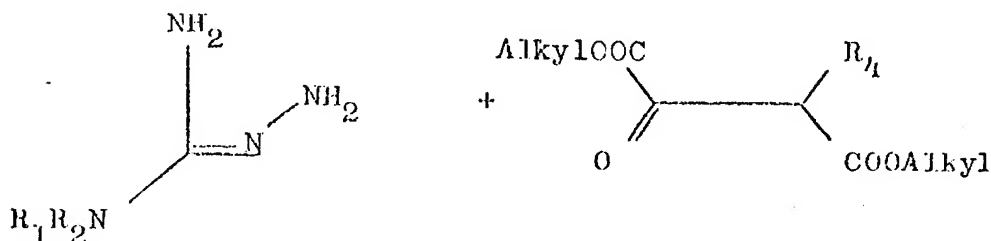
in das Amin der allgemeinen Formel (VII) umwandelt,

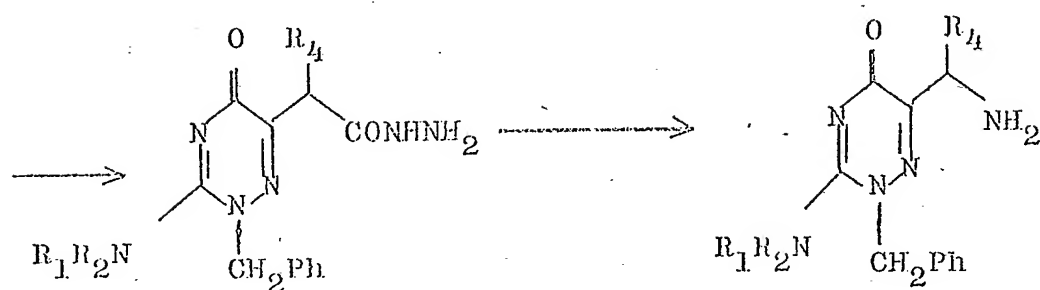
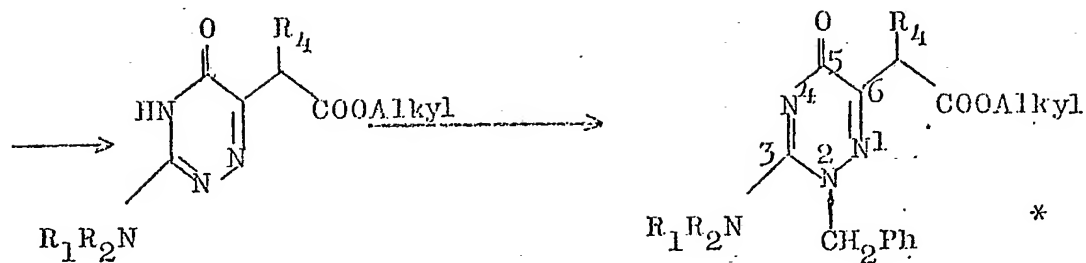


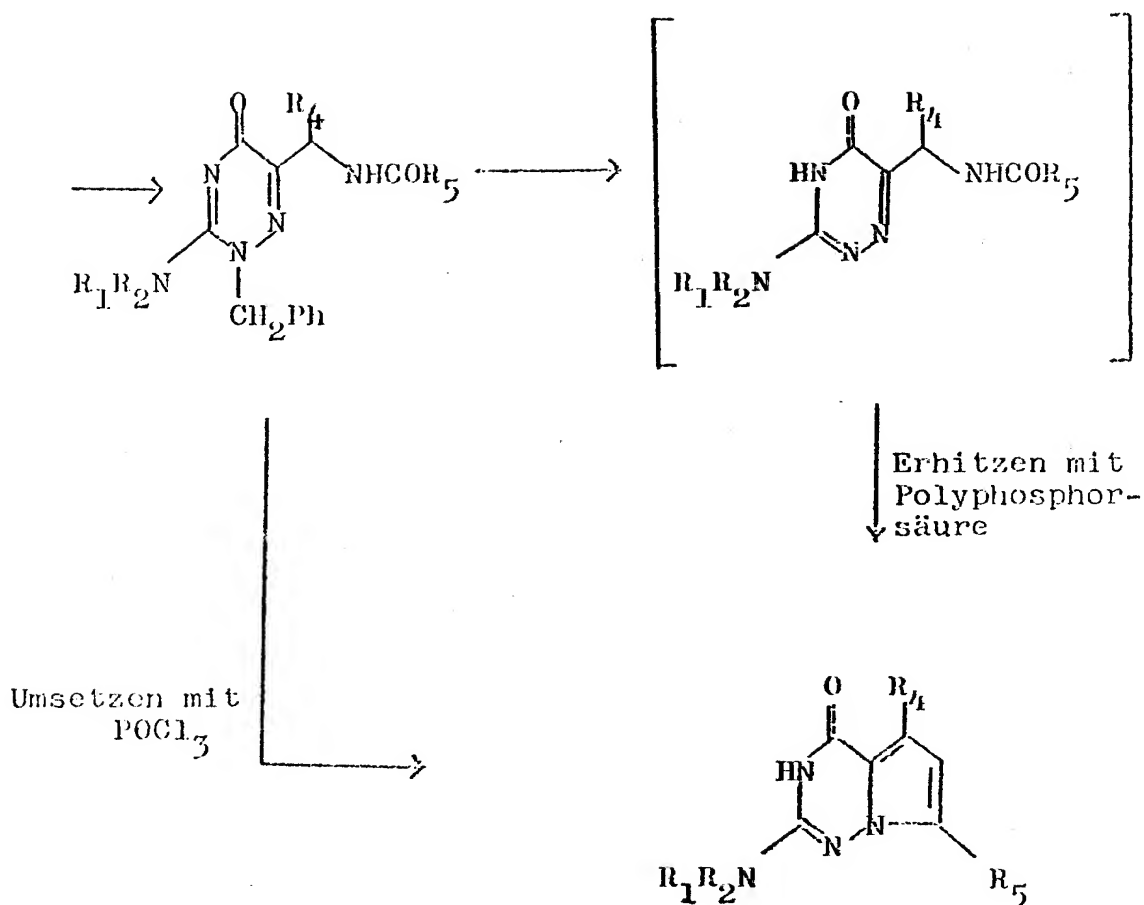
(VII)

dieses Amin zu einer Verbindung der allgemeinen Formeln (VIII) oder (VIIIa) acyliert, unter Wasserabspaltung und gegebenenfalls gleichzeitiger Abspaltung der Benzylgruppe cyclisiert und gegebenenfalls mit einem Alkylierungsmittel alkyliert.

Die Folge der Reaktionsschritte ist in dem folgenden Schema angegeben.







* Man hat früher vermutet, daß sich die schützende Benzylgruppe an dem Sauerstoffatom in Stellung 5 befindet. Man weiß jetzt, daß dies nicht zutrifft und daß die Reaktion mit einem der verschiedenen Tautomeren des Triazinons der allgemeinen Formel (IV) zu den N-2-Benzylverbindungen der allgemeinen Formel (V) stattgefunden hat. Diese geringe Strukturkorrektur ändert nichts an der Funktion der Benzylgruppe, die eine vorzeitige

309821/1148

Cyclisierung am Triazinring verhindern soll. Der Verlauf des Syntheseverfahrens wird dadurch nicht beeinträchtigt; die Nomenklatur einiger Zwischenverbindungen hat sich jedoch geändert.

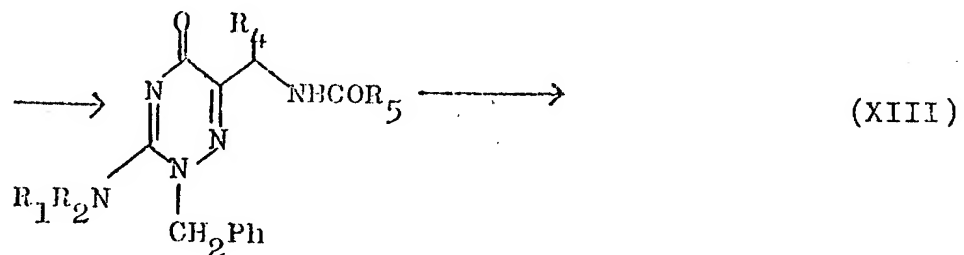
Man kann die letzte Stufe des Verfahrens auch in zwei Schritten durchführen: man kann die Benzylgruppe zuerst abspalten, z.B. durch Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators und dann das Triazinon der allgemeinen Formel (VIIIa) durch Erhitzen mit einer cyclisierenden Verbindung, z.B. Polyphosphorsäure, in die Verbindung der allgemeinen Formel (IX) umwandeln.

Erfindungsgemäße Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I), in der R_1 und R_2 keine Wasserstoffatome sind, werden vorzugsweise dadurch hergestellt, daß man den Ketoester der allgemeinen Formel (III) zuerst mit einem Thiosemicarbazid zu einem Thion der allgemeinen Formel (X) umsetzt. Dieses Thion wird dann in den Alkylthioäther der allgemeinen Formel (XI) durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid und einer Base, wie Natriumhydroxid, in Gegenwart eines Lösungsmittels umgewandelt. Das N-benzylierte Derivat der allgemeinen Formel (XII) wird dem vorstehenden Verfahren gemäß hergestellt. Die Mercaptogruppe dieser Verbindung kann durch Erhitzen mit einem Amin der allgemeinen Formel R_1R_2NH ersetzt werden; man erhält dann die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel (V).

309821/1148

BAD ORIGINAL

Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R_3 kein Wasserstoffatom ist, können aus Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) mit einem herkömmlichen Alkylierungsmittel der Formel R_3X , in der X ein Halogenatom oder eine p-Toluolsulfonylgruppe ist, in Gegenwart einer starken Base, z.B. Natriumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, hergestellt werden. Das entstandene Imin der allgemeinen Formel (XIII)



wird dann wie oben hydriert und unter Wasserabspaltung cyclisiert.

Die erfindungsgemäßen Imidazotriazinone besitzen Bronchodilator-Wirkung. In Standardtestverfahren (H. Konzett und R. Rössler, Arch. ex. Path. Pharmacol. 195 (1940), S. 71 bis 74) vermindern sie bei Meerschweinchen die durch Spasmogene, wie Histamin, 5-Hydroxytryptamin und Acetylcholin, hervorgerufenen Bronchospasmen. Zum Beispiel ist 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid wirksamer als die standard-nichtadrenergischen Bronchodilatoren, wie Cholintheophyllinat. Diese Wirkung ist in Präparaten der isolierten Luftröhre des Meerschweinchens, die vorher mit Acetylcholin behandelt wurde, noch deutlicher. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in der Tabelle

309821/1148

zusammengestellt.

T a b e l l e

Präparat	Verabreichung	Relative Bronchodilator-Wirkung	
		Cholin-theo-phyllinat	2-Amino-5-methyl-7-propyl-imidazo- [5,1-f]-as-triazin- 4(3H)-on
Hemmung des durch Acetylcho- lin induzierten Bronchospasmus beim			
a) Meerschweinchen in Narkose	intravenös	1	3,5
b) Meerschweinchen bei Bewußtsein	oral	1	6
Tonusabnahme in der isolierten Luftröhre des Meerschwein- chens	in vitro	1	130

Die erfindungsgemäßen Imidazotriazinone sind Inhibitoren des Enzyms Phosphodiesterase. Dieses Enzym baut das für den Bronchodilatormechanismus wichtige Cycloadenosinmonophosphat ab. Bei einer Konzentration von 5×10^{-5} Mol ist 2-Amino-5-methyl-7-propyl-imidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid 8mal wirksamer als Cholintheophyllinat.

Die Erfindung betrifft daher ferner Arzneipräparate, die durch einen Gehalt an einem Imidazotriazinon der allgemeinen Formel (I) in der Kombination mit einem oder mehreren pharmakologisch verträglichen Träger- oder Verdünnungsmitteln gekennzeichnet sind.

309821/1148

BAD ORIGINAL

Die erfindungsgemäßen Arzneipräparate können in der Human- und Veterinärmedizin therapeutisch und prophylaktisch eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Imidazotriazinone werden im allgemeinen in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze verwendet. Bevorzugte Salze sind die Hydrochloride, Sulfate, Maleate und Tartrate.

Die erfindungsgemäßen Arzneipräparate können fest oder flüssig sein und werden oral in Form von Tabletten, in Form von Suppositorien oder Injektionen oder durch Inhalation verabreicht. Injektionslösungen werden mit physiologisch verträglichen Trägern und anderen Hilfsmitteln, wie Lösungen oder Suspensionen, oder als Trockenprodukte, die vor der Verwendung verdünnt werden, hergestellt. Für die Inhalation werden die erfindungsgemäßen Arzneipräparate in Form von Aerosolen in Druckbehältern oder Zerstäubern verwendet. Diese Druckbehälter sind vorteilhafterweise mit einem Meßventil verschlossen. Zur Behandlung von Asthma werden 1 bis 200 mg verabreicht, abhängig vom Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit anderen Verbindungen, wie α -(tert.-Butylaminomethyl)-4-hydroxy-m-xylol- α,α' -diol und 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol, die eine stimulierende β -Adrenorezeptor-Wirkung besitzen, kombiniert werden. Zum Beispiel ist die Kombination von 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on und α -(tert.-Butylaminomethyl)-4-hydroxy-m-xylol- α,α' -diol 2,5mal wirksamer als die

Summe der beiden Wirkstoffe allein. Die Verbindungen sind daher synergistisch.

Die Erfindung betrifft daher ferner Arzneipräparate, die durch einen zusätzlichen Gehalt an einem β -Adrenorezeptor-stimulierenden Mittel, wie α' -(tert.-Butylaminomethyl)-4-hydroxy-m-xylol- α' , α' -diol und 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol, gekennzeichnet sind.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

3-Amino-2,5-dihydro- α -methyl-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester

2,0 g Oxalpropionsäure-diäthylester und 1,67 g Aminoguanidinhydrogencarbonat in 30 ml Äthanol werden 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und filtriert. Man erhält den Ester nach Umkristallisation aus Äthanol in Form eines weißen Feststoffs; Fp. 265,5 bis 275,5°C.

In ähnlicher Weise erhält man aus Oxalessigsäure-diäthylester und Aminoguanidin 3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester, Fp. 259 bis 260°C, und aus Oxalvaleriansäure-diäthylester und Aminoguanidin nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther 3-Amino-2,5-dihydro- α -propyl-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester, Fp. 263 bis 265°C (Zersetzung).

B e i s p i e l 2

3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester

Ein Gemisch von 2,0 g 3-Amino-2,5-dihydro- α -methyl-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester, 1,3 g Benzylchlorid, 1,6 g Kaliumcarbonat und 0,5 g Natriumjodid in 100 ml Butanon wird 2 Tage am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird filtriert, das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält ein gelbes Öl, das in Äthylacetat gelöst und mit Wasser gewaschen wird. Die

309821/1148

Äthylacetatlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält ein gelbes Öl, das nach Anreiben mit einem Gemisch von Äther, Leichtbenzin (Kp. 40 bis 60°C) und Äthylacetat einen weißen Feststoff bildet; Fp. 141 bis 143°C. Nach der Umkristallisation aus Äthylacetat erhält man sehr feine weiße Kristalle; Fp. 151 bis 152°C.

In ähnlicher Weise wird 3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester in 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester, Fp. 188°C (aus Äthylacetat), und 3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo- α -propyl-as-triazin-6-essigsäureäthylester in 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo- α -propyl-as-triazin-6-essigsäureäthylester, Fp. 128 bis 129°C (aus Äthylacetat) umgewandelt.

B e i s p i e l 3

3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-5-oxo-as-triazin-6-acethydrasid

7,5 g 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester in 100 ml Methanol und 100 ml Hydrazinhydrat werden 3 Tage stehen gelassen. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert, und man erhält weiße Nadeln; Fp. 246°C.

In ähnlicher Weise wird 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester in 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-acethydrasid, Fp. 249 bis 251°C (aus Äthanol,

Zersetzung), und 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo- α -propyl-as-triazin-6-essigsäureäthylester in 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo- α -propyl-as-triazin-6-acethydrazid, Fp. 238 bis 239°C, umgewandelt.

B e i s p i e l 4

3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-5-oxo-as-triazin-6-acetamid

Eine Lösung von 5,0 g 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester in 120 ml Methanol und 360 ml wässrigem Ammoniak (d = 0,88) wird 5 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dabei scheiden sich 2,6 g Amid als weißer Feststoff ab; Fp. 272 bis 274°C. Durch Einengen des Filtrats auf ca. 150 ml erhält man weitere 0,75 g; Fp. 268 bis 269°C. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser/Dimethylformamid im Verhältnis 1 : 2 schmilzt das Amid bei 271 bis 273°C.

B e i s p i e l 5

3-Amino-6-(1-aminoäthyl)-2-benzyl-as-triazin-5(2H)-on

Verfahren A

Eine Lösung von 80,0 g 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-5-oxo-as-triazin-6-acethydrazid in 52,8 ml konzentrierter Salzsäure und 800 ml Wasser wird auf 8°C abgekühlt und mit einer Lösung von 20,46 g Natriumnitrit in 400 ml Wasser tropfenweise innerhalb von 20 Minuten versetzt, wobei die Temperatur unter 10°C gehalten wird. Das Gemisch wird bei einer Temperatur unterhalb 10°C 45 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 80 ml konzentrierter Salzsäure

steigt die Temperatur auf 60°C, der Feststoff geht in Lösung. Die Lösung wird 1 Stunde bei 60°C stehen gelassen, dann auf 10°C abgekühlt. Bei der Temperatur unter 20°C werden innerhalb von 15 Minuten 53,5 g Natriumhydroxid zugegeben. Es scheiden sich 48,0 bis 54,0 g Diamin als weißer Feststoff ab; Fp. 244 bis 246°C.

In ähnlicher Weise wird 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-acethydrazid in 3-Amino-6-aminomethyl-2-benzyl-as-triazin-5(2H)-on, Fp. 195,5 bis 197,5°C, und 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo- α -propyl-as-triazin-6-acethydrazid in 3-Amino-6-(1-aminobutyl)-2-benzyl-as-triazin-5(2H)-on, Fp. 216 bis 218°C (aus Äthanol), umgewandelt.

Verfahren B

Eine gerührte eisgekühlte Natriumhypobromitlösung (hergestellt durch Versetzen einer eisgekühlten Lösung von 0,72 g Natriumhydroxid in 6 ml Wasser mit 0,24 ml Brom) wird mit 0,68 g 3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-5-oxo-as-triazin-6-acetamid versetzt. Der Feststoff geht nach 20 Minuten in Lösung, die erhaltene Lösung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Beim Ansäuern tritt starkes Schäumen auf. Nach dem Alkalischemachen mit Natriumhydroxid und dem Abkühlen kristallisieren 0,3 g Diamin aus; Fp. 247 bis 248°C.

309821/1148

BAD ORIGINAL

B e i s p i e l 6

N-[1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-
butyramid

Verfahren A

Eine gerührte Suspension von 80,0 g 3-Amino-6-(1-aminoäthyl)-2-benzyl-as-triazin-5(2H)-on in 800 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur mit 57,5 ml Buttersäureanhydrid versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt. Beim Verdünnen der Lösung mit Äther fallen 103 g des Produkts, Fp. 174°C, aus. Nach dem Umkristallisieren aus 400 ml Methanol und 800 ml Wasser erhält man 88,0 g des Butyramids in Form weißer Kristalle; Fp. 193 bis 194°C.

In ähnlicher Weise erhält man aus 3-Amino-6-(1-aminomethyl)-2-benzyl-as-triazin-5(2H)-on nach dem Umkristallisieren aus Äthanol N-[1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-methyl]-butyramid; Fp. 195 bis 198°C.

Verfahren B

Eine gerührte Suspension von 7,0 g 3-Amino-6-(1-aminoäthyl)-2-benzyl-as-triazin-5(2H)-on in 70 ml Pyridin wird bei Raumtemperatur mit 3,3 ml Butyrylchlorid versetzt. Die Lösung wird 17,5 Stunden gerührt und dann mit 400 ml Äther verdünnt, um das Butyramid auszufällen. Der Niederschlag wird in Methanol gelöst. Die Lösung wird bis zur Trübung mit Wasser verdünnt, dabei scheiden sich 5,55 g des Butyramids in Form eines weißen Feststoffes ab; Fp. 189 bis 192°C.

309821/1148

In ähnlicher Weise werden aus 3-Amino-6-(1-aminoäthyl)-2-benzyl-as-triazin-5(2H)-on folgende Verbindungen hergestellt:

N- $\sqrt{1}$ -(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl/-isovaleramid, Fp. 213,6°C;

N- $\sqrt{1}$ -(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl/-acetamid, Fp. 216 bis 219°C;

N- $\sqrt{1}$ -(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl/-valeramid, Fp. 191°C.

Verfahren C

Eine Lösung von 6,0 g 3-Amino-6-(1-aminoäthyl)-2-benzyl-as-triazin-5(2H)-on in 30 ml Buttersäure wird 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Buttersäure wird unter vermindertem Druck abdestilliert, und das verbleibende schwarze Öl wird mit trockenem Äther angerieben. Man erhält einen braungelben Feststoff. Diese Substanz wird durch Chromatographie auf Kieselgel mit Methanol/Äthylacetat im Verhältnis 1 : 9 als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhält 2,2 g des Butyramids; Fp. 192 bis 194°C.

B e i s p i e l 7

N- $\sqrt{1}$ -(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl/-butyramid

40,0 g N- $\sqrt{1}$ -(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl/-butyramid in 200 ml 2n Salzsäure werden über 10prozentigem Palladium auf 4 g Holzkohle bei Raumtemperatur hydriert.

Die Wasserstoffaufnahme ist nach 1 Stunde 45 Minuten beendet.

Der Katalysator wird mit einem Filterhilfsmittel abfiltriert, das Filtrat wird mit Natriumcarbonat neutralisiert. 23,1 g Triazi-

309821/1148

non fallen in Form eines weißen Feststoffs aus; Fp. 312°C (Zersetzung). Nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid schmilzt das Butyramid bei Fp. 316,5°C (Zersetzung).

In ähnlicher Weise erhält man aus N-[1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-isovaleramid N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-isovaleramid, Fp. 271°C, und aus N-[1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-methyl]-butyramid N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-methyl]-butyramid, Fp. >300°C.

B e i s p i e l 8

2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-
hydrochlorid

Verfahren A

10,0 g N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-butyramid werden bei 100°C mit 70,0 g Polyphosphorsäure gerührt. Anschliessend wird das Gemisch 1 Stunde auf 140°C erhitzt. Die heiße gelbe Lösung wird in 500 ml Wasser gegossen und mit Natriumcarbonat neutralisiert. . 8,4 g Imidazotriazinon fallen in Form eines weißen Feststoffs aus; Fp. 251 bis 254°C. Die Base wird in 30 ml Äthanol aufgenommen und mit 25 ml 10prozentiger äthanolischer Salzsäure versetzt. Dabei fallen 8,25 g des Hydrochlorids aus; Fp. 282 bis 285°C. Nach dem Umkristallisieren aus 6 ml Wasser und 50 ml Äthanol erhält man 6,3 g des Hydrochlorids; Fp. 285 bis 289°C.

309821/1148

In ähnlicher Weise erhält man aus N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)äthyl]-isovaleramid nach Umkristallisieren aus Äthylacetat 2-Amino-7-isobutyl-5-methylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, Fp. 251 bis 252°C (Zersetzung); aus N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-methyl]-butyramid nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther 2-Amino-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid, Fp. 231 bis 232°C; aus N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-valeryl]-acetamid 2-Amino-7-methyl-5-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid, Fp. 270 bis 274°C (Zersetzung); aus N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-cyclopentancarboxamid 2-Amino-5-methyl-7-cyclopentylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, Fp. 299 bis 302°C; aus N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-phenylacetamid 2-Amino-7-benzyl-5-methylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, Fp. 270,5 bis 271,5°C (Zersetzung); aus N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-benzamid 2-Amino-5-methyl-7-phenylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid, Fp. 315 bis 317°C (Zersetzung); aus N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-3,3-dimethyl-butyramid 2-Amino-7-neopentyl-5-methylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid, Fp. 261 bis 263°C, und aus N-[1-(3-Amino-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-hydrocinnamid 2-Amino-5-methyl-7-phenäthylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid, Fp. 271 bis 274°C.

Verfahren B

2,2 g N-[1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-butyramid werden in 50 ml Phosphoroxychlorid gelöst und 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und auf Eis konzentrierte Salzsäure gegossen. Der pH-Wert wird durch Zugabe von festem Natriumbicarbonat auf 7 eingestellt. Das Gemisch wird mit Äthylacetat extrahiert, der Extrakt wird getrocknet und eingeeengt. Die im Äthylacetat verbleibende Substanz (50,0 g) wird durch Chromatographie auf Kieselgel mit Äthylacetat als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhält das Imidazo-[5,1-f]-as-triazin in Form eines grauweißen Feststoffs; Fp. 259 bis 261°C. Das Hydrochlorid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 277 bis 280°C.

In ähnlicher Weise erhält man aus N-[1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-acetamid 2-Amino-5,7-dimethyl-imidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on, Fp. 380 bis 384°C (Zersetzung), und aus N-[1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-valeramid 2-Amino-7-butyl-5-methyl-imidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on; Fp. 214 bis 215°C.

B e i s p i e l 9

N-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-acetamid-hydrochlorid

Verfahren A

Eine Lösung von 1,4 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on in 12 ml Eisessig und 12 ml Acetanhydrid wird

309821/1148

4 Stunden auf 100°C erhitzt und dann auf Eis gegossen. Die Lösung wird mit Natriumcarbonat neutralisiert und 4mal mit 150 ml Äthylacetat extrahiert. Nach dem Abtrennen des Lösungsmittels erhält man 1,59 g des Acetamids in Form eines weißen Pulvers; Fp. 201,8°C. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthylacetat/Leichtbenzin (Kp. 60 bis 80°C) schmilzt das Acetamid bei 220 bis 221°C.

1,0 g der Base werden in 15 ml Äthanol aufgenommen und mit ätherischer Salzsäure behandelt. Dabei fällt das Hydrochlorid aus; Fp. 248 bis 251°C. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther schmilzt das Hydrochlorid bei 267 bis 269°C.

Verfahren B

Eine Lösung von 0,7 g 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid und 0,5 ml Methansulfonylchlorid in 25 ml Eisessig wird 17 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wird Lösungsmittel abgetrennt und der Rückstand mit Natriumcarbonatlösung behandelt. Man erhält 0,59 g Acetamid. Nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat/Petroläther schmilzt das Acetamid bei 221 bis 223°C.

In ähnlicher Weise erhält man aus 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid nach Umkristallisation aus Äthanol/Äthylacetat N-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-butyramid-hydrochlorid; Fp. 237 bis 239°C.

309821/1148

BAD ORIGINAL

B e i s p i e l 10

2-Amino-3,5-dimethyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid

a) N-[1-(2-Benzyl-2,5-dihydro-3-imino-4-methyl-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-butyramid-hydrochlorid

Eine Lösung von 0,5 g N-[1-(3-Amino-2-benzyl-2,5-dihydro-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-butyramid, 0,6 g Natriumhydrid (60prozentige Dispersion in Öl) und 0,28 g Methyljodid in 5 ml Dimethylformamid wird 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit Äthylacetat und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt, der Rückstand wird in Äther aufgenommen. Nach Zugabe von ätherischer Salzsäure erhält man 0,4 g des Butyramid-hydrochlorids als zitronengelben Feststoff. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol/Äthylacetat erhält man einen weißen Feststoff; Fp. 202 bis 203°C.

b) N-[1-(3-Amino-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-butyramid

2,0 g N-[1-(2-Benzyl-2,5-dihydro-3-imino-4-methyl-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl]-butyramid-hydrochlorid in 20 ml Äthanol werden über 10prozentigem Palladium auf 1,0 g Holzkohle hydriert. Nach Aufnahme von 148 ml ^{Wasserstoff} ist die Hydrierung beendet. Der Katalysator wird entfernt und die Lösung eingeengt. Man erhält 1,47 g eines weißen Feststoffs; Fp. 224°C. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Äthylacetat erhält man sehr feine weiße Kristalle; Fp. 230 bis 231°C.

309821/1148

c) 2-Amino-3,5-dimethyl-7-propylimidazo- $\bar{5}$,1-f $\bar{7}$ -as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid

0,85 g N- $\bar{1}$ -(3-Amino-4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-as-triazin-6-yl)-äthyl-7-butyramid werden bei 150 bis 160°C in 9,0 g Polyphosphorsäure gelöst. Das Gemisch wird 2 Stunden bei dieser Temperatur gehalten, dann abgekühlt und mit 20 ml Wasser hydrolysiert. Durch Zugabe von Natriumcarbonat wird das Gemisch auf pH 4 bis 5 eingestellt, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt, der in Äthylacetat gelöst und mit ätherischer Salzsäure behandelt wird. Man erhält 0,6 g des Imidazotriazinon-hydrochlorids in Form eines weißen Pulvers; Fp. 198°C. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Äthylacetat erhält man sehr feine weiße Kristalle; Fp. 198 bis 199°C.

B e i s p i e l 11

Herstellung des Zwischenprodukts der allgemeinen Formel (V)

a) Oxalpropionsäure-diäthylester-thiosemicarbazon

27,3 g Thiosemicarbazid werden in 600 ml Äthanol, das 6 ml Ameisensäure und 60,0 g Oxalpropionsäure-diäthylester enthält, suspendiert. Das Gemisch wird am Rückfluß erhitzt, bis das Thiosemicarbazid vollständig gelöst ist (2 1/4 Stunden). Die erhaltene gelbe Lösung wird eingedunstet, der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und zweimal aus 400 ml Äthanol und 200 ml Wasser umkristallisiert. Man erhält 27,4 g Thiosemicarbazon in Form kräftiger Nadeln; Fp. 113,2°C. Nach weiterem zweimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol schmilzt das Produkt bei 114,7°C.

309821/1148

b) 2,4-Dihydro- α -methyl-5-oxo-3-thio-as-triazin-6-essigsäure-
äthylester

Eine Lösung von 25,0 g Oxalpropionsäure-diäthylester-thiosemicarbazon und 3,65 g Natriumhydroxid in 250 ml Äthanol wird 2 1/2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wird die Lösung filtriert und zu einer glasartigen Substanz eingeeengt, die in 100 ml Wasser gelöst wird. Durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure wird die trübe Lösung auf pH 1 eingestellt. Das sich als weißer Feststoff abscheidende Oxo-thio-as-triazin wird aus wässrigem Äthanol umkristallisiert. Man erhält 11,7 g des Esters; Fp. 149 bis 152°C. Nach weiterem Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol erhält man farblose Plättchen; Fp. 150 bis 153°C.

c) 2,4-Dihydro- α -methyl-3-methylthio-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester

Eine Lösung von 5,0 g 2,4-Dihydro- α -methyl-5-oxo-3-thio-as-triazin-6-essigsäureäthylester und 0,9 g Natriumhydroxid in 25 ml Äthanol und 100 ml Wasser wird mit 1,4 ml Methyljodid versetzt und bei Raumtemperatur 1 1/4 Stunden gerührt. Es fallen 3,1 g Methylthiotriazinon aus, Fp. 167 bis 170°C, das gesammelt und getrocknet werden. Durch Einengen des Filtrats erhält man weitere 0,8 g. Nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol erhält man farblose Plättchen; Fp. 167 bis 170°C.

d) 2-Benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-3-methylthio-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester

Ein Gemisch von 20,0 g 2,4-Dihydro- α -methyl-3-methylthio-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester, 11,0 g Benzylchlorid, 13,0 g Kaliumcarbonat und 12,0 g Natriumjodid in 1 Liter Butanon wird 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die erhaltene gelbe Lösung wird abgekühlt und filtriert, um die anorganischen Stoffe abzutrennen. Durch Einengen des Filtrats erhält man das Benzylderivat in Form eines Öls, das in 200 ml Äthylacetat gelöst wird. Die Lösung wird filtriert und eingeengt. Man erhält wiederum ein Öl, das durch Anreiben mit Petroläther 23,06 g eines Feststoffs ergibt; Fp. 62 bis 65°C. Der Feststoff wird getrocknet und 4mal mit je 100 ml siedendem Cyclohexan extrahiert. Nach dem Abkühlen des Extrakts erhält man 16,21 g; Fp. 72 bis 75°C. Der Feststoff wird in Äthylacetat aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat/Cyclohexan erhält man Prismen; Fp. 82 bis 84°C.

e) 2-Benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-3-methylamino-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester

Eine Lösung von 0,5 g 2-Benzyl-2,5-dihydro- α -methyl-3-methylthio-5-oxo-as-triazin-6-essigsäureäthylester in 5 ml Äthanol wird mit 0,2 ml Methylamin (25/30 Gewichtsprozent in Wasser) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wird die Lösung 3 Stunden am Rückfluß erhitzt, um Methylmercaptan und überschüssiges Methylamin abzutrennen, und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird durch Dünnschichtchromatographie auf

Kieselgel mit Methanol/Äthylacetat im Verhältnis 1 : 9 als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhält 0,25 g des Methylamino-triazinons in Form eines weißen Feststoffs; Fp. 133 bis 135°C.

In den nachfolgenden Rezepturen wird als aktiver Wirkstoff 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on in Form des Hydrochlorids verwendet.

Herstellung einer Injektionslösung

<u>Zusammensetzung</u>	<u>pro ml</u>
2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid	11,76 mg (entspricht 10 mg der Base)
Natriumchlorid	6,1 mg
Wasser	ad 1,0 ml

2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid und das Natriumchlorid werden in 90 Prozent des Wassers gelöst. Wenn die Substanzen vollständig in Lösung gegangen sind, wird auf 1,0 ml aufgefüllt und die Lösung durch einen geeigneten Filter filtriert.

Die Lösung wird dann entweder in neutrale Schnappring-Glasampullen von je 1 ml gefüllt und durch Erhitzen in einem Autoklaven oder durch Filtrieren sterilisiert oder aber aseptisch abgefüllt.

Herstellung von Tabletten

<u>Zusammensetzung</u>	<u>mg pro Tablette</u>	<u>mg pro Tablette</u>
2-Amino-5-methyl-7-propyl- imidazo- $\left[5,1-f\right]$ -as-triazin- 4(3H)-on-hydrochlorid	29,4	11,8
(entspricht freier Base	25,0	10,0)
Lactose, B.P.	146,0	120,2
Maisstärke, B.P.	20,0	15,0
Maisstärke als 5prozentige Paste	2,0	1,5
Magnesiumstearat, B.P.	2,0	1,5
Endgewicht der Tablette	200,0	150,0

Gemahlenes 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\left[5,1-f\right]$ -as-triazin-4(3H)-on-hydrochlorid und Lactose werden miteinander vermischt. Die erforderliche Menge an 5prozentiger Maisstärkepaste wird hergestellt und dem Pulver beigemengt. Der Mischvorgang wird fortgesetzt, bis sich eine gleichmässig zusammenhängende feuchte Masse gebildet hat. Diese Masse wird in geeigneter Weise granuliert. Das Granulat wird entweder in der Wirbelschicht oder auf Tabletts in einem Trockenluftofen bei etwa 50°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird das Granulat durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,5 mm gesiebt, um eventuell vorhandene Klumpen aufzubrechen.

Das getrocknete Granulat, die Maisstärke und das Magnesiumstearat werden miteinander vermischt und in geeigneter Weise zu Tabletten verpresst. Tabletten mit einem Gewicht von etwa 200 mg. und einem

309821/1148

2255172

- 28 -

Durchmesser von 8,0 mm enthalten 30 mg des Wirkstoffs 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- ζ 5,1-f ζ -as-triazin-4 (3H)-on-hydrochlorid. Tabletten mit einem Gewicht von etwa 156 mg und einem Durchmesser von 7,0 mm enthalten 10 mg des Wirkstoffs.

Herstellung von Inhalationsaerosol

<u>Zusammensetzung</u>	<u>mg pro Dosis Einheit</u>
2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- ζ 5,1-f ζ -as-triazin-4 (3H)-on-Base (feinstvermahlen)	0,5
Sorbittrioleat	0,5
Trichlorfluormethan, B.P.	23,0
Dichlordifluormethan, B.P.	85,0

Die feinstvermahlene 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- ζ 5,1-f ζ -as-triazin-4 (3H)-on-Base wird zusammen mit dem Sorbittrioleat in Trichlorfluormethan dispergiert. Eine entsprechende Menge der Dispersion wird in Aerosolbehälter gefüllt, die mit einem geeigneten Meßventil verschlossen werden. Dann wird durch das Ventil das Dichlordifluormethan eingeleitet, damit die Dispersion zerstäubt werden kann.

Es kann auch statt Sorbittrioleat 0,01 mg eines Emulgensmittels verwendet werden.

309821/1148

COPY

BAD ORIGINAL

2255172

- 29 -

Herstellung eines Präparats zur lokalen Anwendung

<u>Zusammensetzung</u>	<u>Gewichtsprozent</u>
2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- [5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-Base	1,0
Polyäthylenglykol-monocetyläther, B.P.	ad 100,0

Polyäthylenglykol-monocetyläther-Paste in Form einer Creme wird entsprechend den Vorschriften der British Pharmacopoeia 1968 hergestellt. Die fein verteilte 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-Base wird in einem Teil der Creme dispergiert, das konzentrierte Gemisch wird vorsichtig der restlichen Creme einverleibt. Die Masse wird in geeignete lackierte Aluminiumtuben abgefüllt.

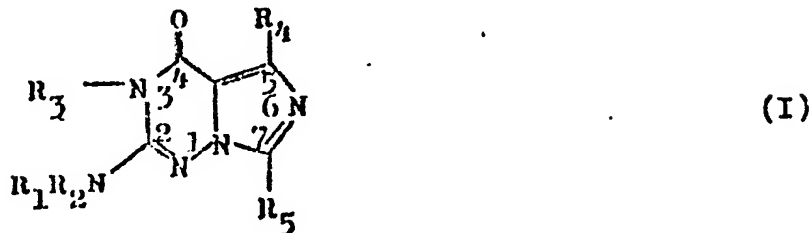
Als zusätzlicher Wirkstoff kann α -(tert.-Butylaminomethyl)-4-hydroxy-m-xylol- α,α' -diol-sulfat in einer Menge von bis zu 1,0 Gewichtsprozent verwendet werden, das zusammen mit der 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on-Base einverleibt wird.

309821/1148

XERO COPY
 BAD ORIGINAL

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I) sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und je ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls mit einem oder mehreren Arylresten substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R_1 außerdem einen Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und R_4 und R_5 je einen Cycloalkyl-, Arylalkyl- oder Arylrest bedeuten.

2. Imidazotriazinone nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R_2 ein Wasserstoffatom, R_3 und R_4 je ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R_5 einen Alkyl- oder Arylalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Arylrest bedeuten.

3. Imidazotriazinone nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 , R_2 und R_3 je ein Wasserstoffatom bedeuten.

309821/1148

COPY
BAD ORIGINAL

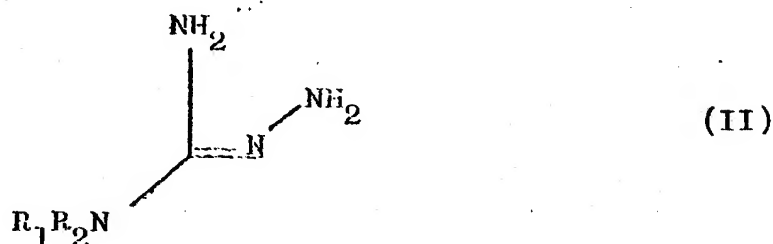
4. 2-Amino-5-methyl-7-propylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
5. 2-Amino-7-isobutyl-5-methylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
6. 2-Amino-7-propylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
7. 2-Amino-7-methyl-5-propylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
8. 2-Amino-5-methyl-7-cyclopentylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
9. 2-Amino-7-benzyl-5-methylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
10. 2-Amino-5-methyl-7-phenylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
11. 2-Amino-7-neopentyl-5-methylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
12. 2-Amino-5-methyl-7-phenethylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
13. 2-Amino-5,7-dimethylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
14. 2-Amino-7-butyl-5-methylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-4(3H)-on.
15. N-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo- $\langle 5,1-f \rangle$ -as-triazin-2-yl)-acetamid.

309821/1148

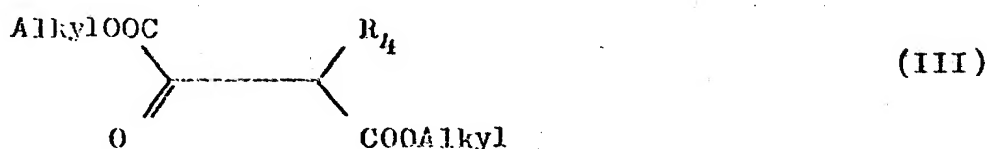
16. N-(3,4-Dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-butyramid.

17. 2-Amino-3,5-dimethyl-7-propylimidazo-[5,1-f]-as-triazin-4(3H)-on.

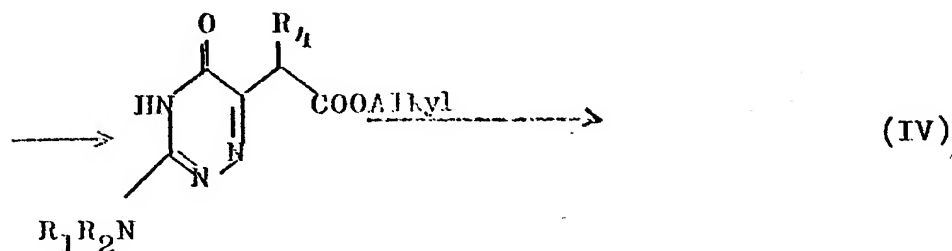
18. Verfahren zur Herstellung der Imidazotriazinone nach Anspruch 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Aminoguanidin der allgemeinen Formel (II) oder dessen Salz,



in der R_1 und R_2 nach Anspruch 1 definiert sind, mit einem α -Keto-ester der allgemeinen Formel (III)

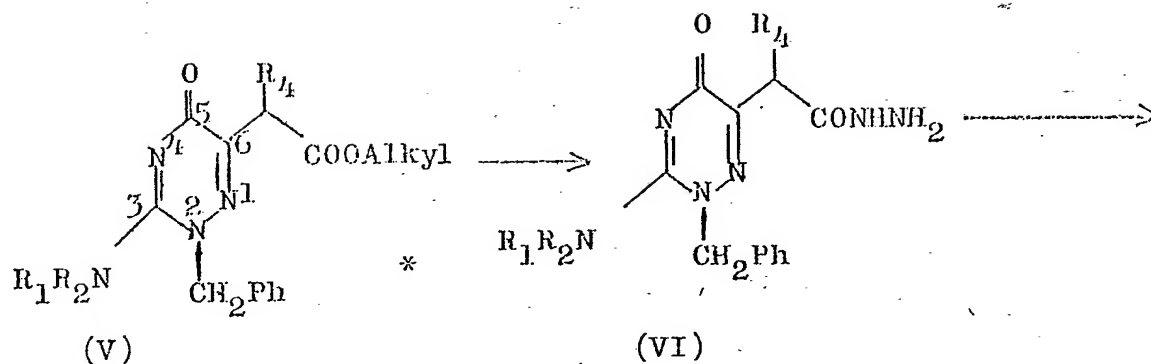


in der R_4 nach Anspruch 1 definiert ist, zu einem as-Triazinon-ester der allgemeinen Formel (IV) umsetzt,

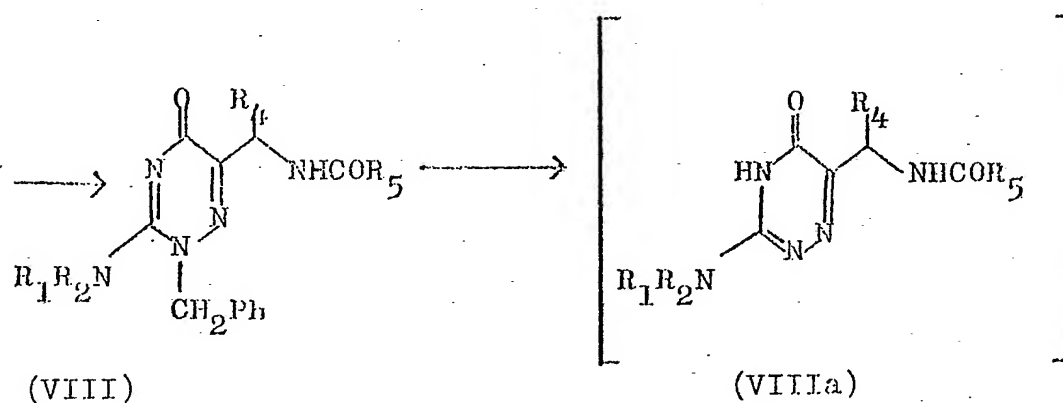


diesen über die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formeln (V)

und (VI)



in das entsprechende Amin umwandelt, dieses zu einer Verbindung der allgemeinen Formeln (VIII) oder (VIIIa) acyliert



dann unter Wasserabspaltung und gegebenenfalls gleichzeitiger Abspaltung der Benzylgruppe cyclisiert und gegebenenfalls mit einem Alkylierungsmittel alkyliert.

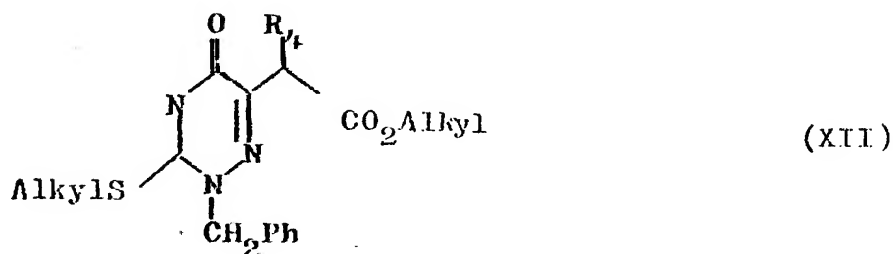
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) unter Wasserabspaltung und gleichzeitiger Abspaltung der Benzylgruppe mit Phosphorochlorid cyclisiert.

20. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel (VIIIa) unter Wasserabspaltung mit Polyphosphorsäure cyclisiert.

309821/1148

21. Verfahren nach Anspruch 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) katalytisch hydriert.

22. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Mercaptoverbindung der allgemeinen Formel (XII)



in der R_4 wie in Formel (I) definiert ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel R_1R_2NH , in der R_1 und R_2 wie in Formel (I) definiert sind, umsetzt.

23. Arzneipräparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Imidazotriazinon nach Anspruch 1 bis 22 in Kombination mit einem oder mehreren pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Verdünnungsmitteln.

24. Arzneipräparate nach Anspruch 23, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Gehalt an einem β -Adrenorezeptor-stimulierenden Mittel, wie α -(tert.-Butylaminomethyl)-4-hydroxy-m-xylo- α,α' -diol oder 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol.